

**PCT**

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

25 January 2001 (25.01.01)

International application No.:

PCT/JP00/04609

Applicant's or agent's file reference:

JA333696

International filing date:

11 July 2000 (11.07.00)

Priority date:

15 July 1999 (15.07.99)

Applicant:

TAKADA, Yasunori et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

26 October 2000 (26.10.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

MAY 20 2002

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference JA333696	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/04609	International filing date (day/month/year) 11 July 2000 (11.07.00)	Priority date (day/month/year) 15 July 1999 (15.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70, 9/06, 47/32, 47/18, 45/08, A61P 29/00, 21/02		
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26 October 2000 (26.10.00)	Date of completion of this report 19 July 2001 (19.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP  Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No.





# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04609

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04609

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Document 1 [JP, 61-12621, A (Lion Corp.) 21 January 1986 (21.01.86) Claims; page 4, upper left column, line 20 to lower left column, line 2; lower right column, lines 2 to 7; page 6, upper left column, line 13 to lower right column, line 8 (Family: none)], document 2 [EP, 879597, A1 (Tsumura & Co.) 25 November 1998 (25.11.98) Abstract; page 5, lines 13 to 17; page 6, lines 11 and 12 & WO, 97/28794, A1 & JP, 9-208462, A & JP, 9-208463, A & JP, 9-208542, A & US, 6054484, A], and document 3 [EP, 788794, A1 (Tsumura & Co.) 13 August 1997 (13.08.97) Abstract; page 4, lines 22 and 23 & WO, 96/04902, A1 & US, 5795916, A] describe percutaneously absorbable preparations containing an acidic drug in the form of a salt and an addition salt of a basic substance such as benzalkonium chloride and the like, and therefore the inventions set forth in Claims 1-12 do not appear to be novel.



## PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF  
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

SAEKI, Norio  
9th Floor, Taka-ai Building  
15-2, Nihonbashi 3-chome  
Chuo-ku, Tokyo 103-0027  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 09 August 2000 (09.08.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference JA333696	International application No. PCT/JP00/04609

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (for all designated States except US)  
TAKADA, Yasunori et al (for US)

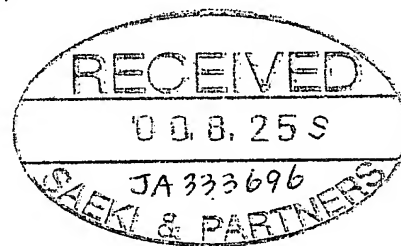
International filing date : 11 July 2000 (11.07.00)

Priority date(s) claimed : 15 July 1999 (15.07.99)

Date of receipt of the record copy  
by the International Bureau : 21 July 2000 (21.07.00)

List of designated Offices :

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE  
National : AU, BR, CA, CN, JP, KR, US, VN



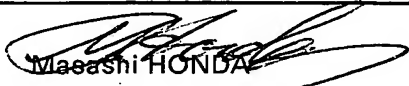
## ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
- ☒ confirmation of precautionary designations
- ☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  Masashi HONDA Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---



## INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. **It is the applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

## CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

## REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

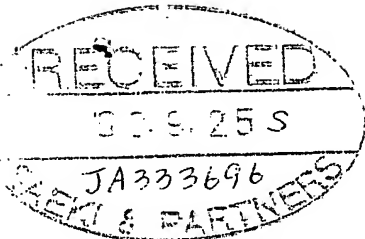
Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.







## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SAEKI, Norio  
9th Floor, Taka-ai Building  
15-2, Nihonbashi 3-chome  
Chuo-ku, Tokyo 103-0027  
JAPON

**NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 18 September 2000 (18.09.00)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference JA333696	
International application No. PCT/JP00/04609	International filing date (day/month/year) 11 July 2000 (11.07.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 15 July 1999 (15.07.99)
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
15 July 1999 (15.07.99)	11/201340	JP	25 Augu 2000 (25.08.00)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Sean Taylor

Telephone No. (41-22) 338.83.38

SAS



# ATTENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

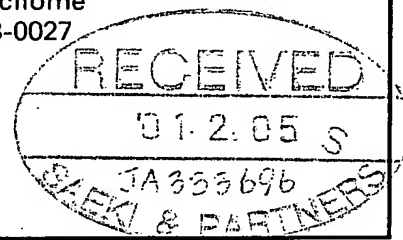
**PCT**

## NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

SAEKI, Norio  
9th Floor, Taka-ai Building  
15-2, Nihonbashi 3-chome  
Chuo-ku, Tokyo 103-0027  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 25 January 2001 (25.01.01)		
Applicant's or agent's file reference JA333696		<b>IMPORTANT NOTICE</b>
International application No. PCT/JP00/04609	International filing date (day/month/year) 11 July 2000 (11.07.00)	
		Priority date (day/month/year) 15 July 1999 (15.07.99)
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

BR, CA, CN, EP, JP, VN

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 25 January 2001 (25.01.01) under No. WO 01/05381

### REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

### REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	---



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

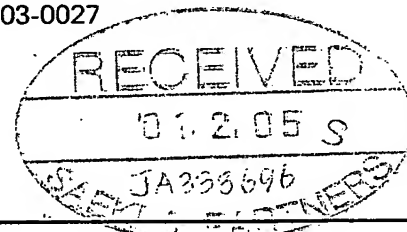
INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SAEKI, Norio  
9th Floor, Taka-ai Building  
15-2, Nihonbashi 3-chome  
Chuo-ku, Tokyo 103-0027  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 25 January 2001 (25.01.01)		
Applicant's or agent's file reference JA333696		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP00/04609	International filing date (day/month/year) 11 July 2000 (11.07.00)	
Priority date (day/month/year) 15 July 1999 (15.07.99)		
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE  
National : AU, CA, CN, JP, KR, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

National : BR, VN

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed **until 31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  J. Zahra  Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--



特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）



出願人代理人  佐伯 憲生  殿  あて名  〒 103-0027  東京都中央区日本橋三丁目15番2号 高愛ビル 9階
---

PCT見解書

(法第13条)  
[PCT規則66]

発送日  
(日.月.年)

23.01.01

出願人又は代理人 の書類記号 JA333696	応答期間 上記発送日から 2 月以内
国際出願番号 PCT/JPO0/04609	国際出願日 (日.月.年) 11.07.00
	優先日 (日.月.年) 15.07.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K9/70, 9/06, 47/32, 47/32, 47/18, 45/08, A61P29/00, 21/02	
出願人 (氏名又は名称) 久光製薬株式会社	

1. これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
2. この見解書は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 見解の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見
3. 出願人は、この見解書に応答することが求められる。 いつ? 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限られることに注意されたい。 どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。 なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。 応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
4. 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 15.11.01 である。

名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 濱下 浩一 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9284
--	--	---------





## I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に应答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-12

無

進歩性 (IS)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-12

無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-12

無

## 2. 文献及び説明

文献1 (JP, 61-12621, A (ライオン株式会社) 21. 1月. 1986 (21. 01. 86) ファミリーなし) の特許請求の範囲、第4ページ左上欄第20行-左下欄第2行、右下欄第2-7行、第6ページ左上欄第13行-右下欄第8行、  
文献2 (EP, 879597, A1 (TSUMURA & CO.) 25. 11月. 1998 (25. 11. 98) &WO, 97/28794, A1 &JP, 9-208462, A &JP, 9-208463, A &JP, 9-208542, A &US, 6054484, A) のAbstract, 第5ページ第13-17行、第6ページ第11-12行、  
文献3 (EP, 788794, A1 (TSUMURA & CO.) 13. 8月. 1997 (13. 08. 97) &WO, 96/04902, A1 &US, 5795916, A) Abstract, 第4ページ第22-23行には、塩形態を有する酸性薬物、及び塩基性物質の付加塩化合物を含有する経皮吸収製剤が記載されているから、請求の範囲1-12は新規性を有しない。



# 注 意

## 提出書類の様式及び作成要領について

答弁書及び手続補正書は、特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律施行規則第62条（様式第23）及び同規則第31条（様式15）に従って作成して下さい。

### 〔備考〕

- 用紙は、日本工業規格A4用紙（横21cm、縦29.7cm）の大きさとし、可塑性のある、丈夫な、白色の、滑らかな、光沢のない、耐久性のあるものを縦長にして、折らずに片面のみを用い、用紙には、不要な文字、記号、枠線、けい線等を記載してはならない。
- 用紙には、しわ及び折り目があってはならない。
- 余白は、少なくとも用紙の上端、右端及び左端におおの2cm並びに左端に2.5cmをとるものとし、原則としてその上端及び左端についてはおおの4cm並びにその右端及び左端についてはおおの3cmを越えないものとする。この場合において、余白は、完全な空白としておくこととする。ただし、上端の余白の左端であって上端から1.5cm以内に番頭記号（願書に記載されている場合に限り。）を付すことができる。
- 答弁書は、タイプ印書又は印刷によるものとし、写真、静電的方法、写真オフセット及びマイクロフィルムによって直接に任意の倍数の複製をすることができるとして作成する。
- 答弁書のすべての用紙には、アラビア数字により1から始まる連続番号を用紙（余白部分を除く。）の上端又は左端の中央に付する。
- タイプ印書による場合において、行の間隔は、少なくとも5mm以上をとる。ただし、備考11、14においてローマ字を用いるときは1.5文字の幅をとる。
- 記載事項は、4号活字の大きさの文字（備考11、14においてローマ字を用いるときは、大文字の大きさが縦0.21cm以上の文字）により、かつ、暗色の退色性のない色であって備考9に定める要件を満たすもので記載する。
- 「国際出願の表示」の欄には、既に特許庁から国際出願番号の通知を受けている場合には、その番号を「PCT／P／○○／○○○○○○」のように記載し、国際出願番号の通知を受けている場合には、その国際出願の提出日を日付の順に「○○、○○、○○」の提出の国際出願（年については西暦の下2桁）のように記載するとともに、番頭番号（願書に記載されている場合に限り。）を合わせて記載する。
- 「氏名（名称）」は、自然人にあっては姓及び名を姓、名の順に記載し、また、法人にあってはその名称を記載する。
- 「あて名」は、「日本国、何県、何郡、何村、大字何、字何、何番地、何号」のように詳しく記載するとともに、郵便番号を記載する。
- 氏名若しくは名称又はあて名には、これらの音訳又は英語への翻訳をローマ字を用いて併記する。
- 「国籍」は、出願人又は代表者がその国民である国の国名を記載する。
- 「住所」は、出願人又は代表者がその居住者である国の国名を記載する。
- 国名を記載する場合においては、特許庁長官が指定する国の名称を日本語及び英語により表示する。
- 「代理人」の欄には、その氏名の記載に合わせて、その氏名の前に「弁護士」、「弁理士」又は「法定代理人」のうち該当するものを記載する。
- 代理人によるときは本人の印は不要とし、代理人によらないときは「代理人」の欄を設けるには及ばない。
- 各用紙においては、原則として捺印、訂正、重書き及び行間挿入を行ってはならない。
- 答弁書の用紙は、容易に分離し、又はとじ直すことができるように例えばクリップ等を用いてとじる。
- 「あて名」は出願人、代表者、代理人又は復代理人各人ごとに1つのあて名のみを記載する。
- 「復代理人」の欄には、その氏名の記載に合わせて、その氏名の前に「弁護士」又は「弁理士」のうち該当するものを記載する。
- 復代理人によるときは代理人の印は不要とし、復代理人によらないときは「復代理人」の欄を設けるには及ばない。
- 日付は、西暦元及びグレゴリ暦により、日についての数字、月についての数字及び年についての数字から2つの数字をこの順序に従ってそれぞれについて2桁のアラビア数字で表示し、かつ、日及び月の数字の後にビリオドを付す（例えば1978年3月30日は「30.0.3.78」）。他の元又は暦を用いる場合には、西暦元及びグレゴリ暦による日付を併記する。

様式第23（第62条関係）

答 弁 書	
特許庁審査官	殿
1 国際出願の表示	
2 出願人（代表者）	
氏名（名称）	
あて名	
国籍	
住所	
3 代理人	
氏名	
あて名	
4 通知の日付	
5 答弁の内容	
6 添付書類の目録	

### 〔備考〕

- 法第6条の規定による命令に基づき補正をするときは、法第11条の規定により補正をするときは「手続補正書（法第11条の規定による補正）」とし、令第1条第2項の規定による命令に基づき補正をするときは「手続補正書（令第1条第2項の規定による命令に基づき補正）」とし、第27条の3第1項の規定により補正をするときは「手続補正書（第27条の3第1項の規定による補正）」とし、第28条第1項の規定による命令に基づき補正をするときは「手続補正書（第28条第1項の規定による命令に基づき補正）」とし、第50条の3第3項の規定による命令に基づき補正をするときは「手続補正書（第50条の3第3項の規定による命令に基づき補正）」とし、第50条の3第5項の規定による命令に基づき補正をするときは「手続補正書（第50条の3第5項の規定による命令に基づき補正）」とし、第50条の3第6項の規定による命令に基づき補正をするときは「手続補正書（第50条の3第6項の規定による命令に基づき補正）」とし、第50条の3第7項の規定による命令に基づき補正をするときは「手続補正書（第50条の3第7項の規定による命令に基づき補正）」とし、第50条の3第8項の規定による命令に基づき補正をするときは「手続補正書（第50条の3第8項の規定による命令に基づき補正）」とする。
- 提出先は、特許庁審査官が答弁書の提出又は補正の機会を付した場合には当該特許庁審査官、その他の場合には特許庁長官とする。
- 「補正の対象」の欄には、「願書のII. 出願人の欄」のように補正をする書類名と補正をする箇所を記載する。
- 「補正の内容」の欄には、「別紙のとおり」と記載するとともに補正事項を指摘し、補正のための添付用紙を別紙として添付する。ただし、補正の結果、用紙の全体が削除されることとなる場合、法第6条、令第1条第2項、第28条第1項若しくは第50条の3第8項の規定による命令に基づく手続の補正の場合又は第27条の3第1項の規定による手続の補正の場合であって、その補正に係る事項についての記載原本への書き換えが容易にできるときは添付用紙によることを要しない。法第11条の規定による補正のための添付用紙は追加である場合において、その補正に係る事項が、一部の箇所の削除又は軽微な訂正若しくは追加である場合には、用紙の折りよう及び直接複製に影響を及ぼさないことを条件として、先に提出した補正書の写しに補正することにより、添付用紙とすることができる。

- 請求の範囲について補正をするときは、当該補正に係る請求の範囲を次のように記載した添付用紙を添付する。
- 新たに請求の範囲を追加するときは、その追加する請求の範囲に補正前の請求の範囲の最後尾の付した番号を「O（追加）」のように記載する。
- いずれかの請求の範囲を削除するときは、その削除する請求の範囲に付されている番号を「O（削除）」のように記載する。
- 請求の範囲の数を増減せず補正するときは、その補正された請求の範囲に補正前の請求の範囲の番号と同一の番号を「O（補正）」のように記載する。
- 第50条の3第3項の規定によりフレキシブルディスクを提出するとき又は第50条の3第5項の規定による命令に基づきフレキシブルディスクを提出するときは、次の要領で記載する。
- 「7. 添付書類の目録」の欄に次のように記載する。

- 添付書類の目録 1 配列表に関するコードデータを記録したフレキシブルディスク 1枚
  - 願書 1通
  - フレキシブルディスクの記録形式等の情報を記録した書面 1通
- 「願書」は、原則として次の文例により作成する。「国際出願の表示」の項目は、備考15に従って記載する。

（文例）

陳述書

特許庁長官 殿  
本書に添付したフレキシブルディスクに記録した塩基配列又はアミノ酸配列は、明細書に記載した塩基配列又はアミノ酸配列を忠実にコード化したものであって、内容を要変更したものでないことを陳述します。

平成 年 月 日

国際出願の表示  
発明の名称  
特許出願人・代理人 (印)

ハ 「フレキシブルディスクの記録形式等の情報を記録した書面」は、原則として、「出願人氏名（名称）」、「代理人氏名（名称）」、「国際出願の表示」、「発明の名称」、「使用した文字コード」、「配列表を記録したファイル名」及び「連絡先（電話番号及び担当者氏名）」の項目を設けて記載することにより作成する。

ニ 「5. 補正の対象」及び「6. 補正の内容」の欄は設けない。  
7 第50条の3第5項の規定による命令に基づき配列表を記録した書面を提出するときは、「7. 添付書類の目録」の欄に次のように記載し、「5. 補正の対象」及び「6. 補正の内容」の欄は設けない。

5 添付書類の目録 1 配列表を記録した書面 1通

8 用紙は、日本工業規格A4用紙（横21cm、縦29.7cm）の大きさとし、可塑性のある、丈夫な、白色の、滑らかな、光沢のない、耐久性のあるものを縦長にして、折らずに片面のみを用い、用紙には、不要な文字、記号、枠線、けい線等を記載してはならない。

9 用紙には、しわ及び折り目があってはならない。

10 余白は、少なくとも用紙の上端、右端及び左端におおの2cm並びに左端に2.5cmをとるものとし、原則としてその上端及び左端についてはおおの4cm並びにその右端及び左端についてはおおの3cmを越えないものとする。この場合において、余白は、完全な空白としておくこととする。ただし、上端の余白の左端であって上端から1.5cm以内に番頭記号（願書に記載されている場合に限り。）を付すことができる。

11 手続補正書は、タイプ印書又は印刷によるものとし、写真、静電的方法、写真オフセット及びマイクロフィルムによって直接に任意の倍数の複製をすることができるとして作成する。

12 タイプ印書による場合において、行の間隔は、少なくとも5mm以上をとる。ただし、備考14、19においてローマ字を用いるときは1.5文字の幅をとる。

13 記載事項は、4号活字の大きさの文字（備考16、19においてローマ字を用いるときは、大文字の大きさが縦0.21cm以上の文字）により、かつ、暗色の退色性のない色であって備考9に定める要件を満たすもので記載する。

14 「国際出願の表示」の欄には、既に特許庁から国際出願番号の通知を受けている場合には、その番号を「PCT／P／○○／○○○○○○」のように記載し、国際出願番号の通知を受けている場合には、その国際出願の提出日を日付の順に「○○、○○、○○」の提出の国際出願（年については西暦の下2桁）のように記載するとともに、番頭番号（願書に記載されている場合に限り。）を合わせて記載する。

15 「氏名（名称）」は、自然人にあっては姓及び名を姓、名の順に記載し、また、法人にあってはその名称を記載する。

16 「あて名」は、「日本国、何県、何郡、何村、大字何、字何、何番地、何号」のように詳しく記載するとともに、郵便番号を記載する。

17 氏名若しくは名称又はあて名には、これらの音訳又は英語への翻訳をローマ字を用いて併記する。

18 「国籍」は、出願人又は代表者がその国民である国の国名を記載する。

19 「住所」は、出願人又は代表者がその居住者である国の国名を記載する。

20 国名を記載する場合においては、特許庁長官が指定する国の名称を日本語及び英語により表示する。

21 「代理人」の欄には、その氏名の記載に合わせて、その氏名の前に「弁護士」、「弁理士」又は「法定代理人」のうち該当するものを記載する。

22 代理人によるときは本人の印は不要とし、代理人によらないときは「代理人」の欄を設けるには及ばない。

23 各用紙においては、原則として捺印、訂正、重書き及び行間挿入を行ってはならない。

24 手続補正書の用紙は、容易に分離し、又はとじ直すことができるように例えばクリップ等を用いてとじる。

25 「あて名」は出願人、代表者、代理人又は復代理人各人ごとに1つのあて名のみを記載する。

26 「復代理人」の欄には、その氏名の記載に合わせて、その氏名の前に「弁護士」又は「弁理士」のうち該当するものを記載する。

27 復代理人によるときは代理人の印は不要とし、復代理人によらないときは「復代理人」の欄を設けるには及ばない。

28 日付は、西暦元及びグレゴリ暦により、日についての数字、月についての数字及び年についての数字から2つの数字をこの順序に従ってそれぞれについて2桁のアラビア数字で表示し、かつ、日及び月の数字の後にビリオドを付す（例えば1978年3月30日は「30.0.3.78」）。他の元又は暦を用いる場合には、西暦元及びグレゴリ暦による日付を併記する。

様式第15（第31条関係）

手 続 補 正 書	
特許庁審査官	殿
特許庁審査官	
1 国際出願の表示	
2 出願人（代表者）	
氏名（名称）	
あて名	
国籍	
住所	
3 代理人	
氏名	
あて名	
4 補正命令の日付	
5 補正の対象	
6 補正の内容	
7 添付書類の目録	



# 特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

出願人代理人

佐伯 憲生

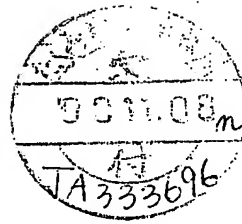
殿

あて名

〒103-0027

東京都中央区日本橋3丁目15番2号 高愛ビル9階 たくみ特許事務所

P C T



## 国際予備審査請求書の受理通知書

（法施行規則第54条第1項）

〔PCT規則59.3(e)及び61.1(b)第1文、実施細則601(a)〕

PCT/JP00/04609

PE402

発送日（日．月．年）

07.11.00

出願人又は代理人

の書類記号

JA333696

重 要 な 通 知

国際出願番号

PCT/JP00/04609

国際出願日（日．月．年）

11.07.00

優先日（日．月．年）

15.07.99

出願人（氏名又は名称）

久光製薬株式会社

1. 国際予備審査機関は、国際出願の国際予備審査請求書を次の日に受理したことを通知する。

26日10月00年

2. この受理の日は次に示す日である。

- ☒ 管轄する国際予備審査機関が国際予備審査請求書を受理した日  
（PCT規則61.1(b)）
- ☐ 管轄する国際予備審査機関に代わって国際予備審査請求書を受理した日  
（PCT規則59.3(e)）
- ☐ 国際予備審査請求書の手続き補完書を管轄する国際予備審査機関が受理した日

3. ☐ 受理の日は、優先日から19箇月が経過している。

（注意） 国際予備審査請求書に記載した選択国の国内段階開始時期の優先日から30箇月まで（遅い官庁がある）の効果はない。（PCT第39条（1））したがって、国内段階移行の手続きは、優先日から20箇月以内（遅い官庁がある）に行わなければならない。（PCT第22条）  
詳細については、PCT出願人の手引き・第II巻」を参照すること。

☐ この内容は、口頭又は電話により次の日に行った連絡を確認するためのものである。

4. 上記の3に該当する場合に、この通知書の写しは国際事務局に送付した。

名称及びあて名

日本国特許庁（IPEA/JP）

郵便番号 100-8915 TEL 03-3592-1308

日本国東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

様式PCT/IPEA/402（1998年7月）

権限のある職員

特 許 庁 長 官





## ● Reply to Written Opini ●

## 答 弁 書

特許庁審査官 瀬下 浩一 殿



1. 国際出願の表示 PCT/JPO0/04609

2. 出願人（代表者）

氏名（名称） 久光製薬株式会社

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

あて名 〒841-0017

日本国佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga

841-0017 JAPAN

国籍 日本国 JAPAN

住所 日本国 JAPAN

3. 代理人

氏 名 (10266) 弁理士 佐伯 憲生

SAEKI Norio



あて名 〒103-0027

日本国東京都中央区日本橋三丁目15番2号

高愛ビル 9階

9th floor, Taka-ai Building, 15-2,

Nihonbashi 3-chôme, Chuo-ku, Tokyo 103-0027 JAPAN

4. 通知の日付 23.01.01

5. 答弁の内容

(1) 引用文献

文献1 (JP, 61-12621, A (ライオン株式会社) 21. 1月. 1986 (21. 01. 86) ファミリーなし) の特許請求の範囲、第4ページ左上欄第20行-左下欄第2行、右下欄第2-7行、第6ページ左上欄第13行-右下



欄第 8 行

文献 2 (EP, 879597, A1 (T SUMURA & CO.) 25. 11 月. 1998 (25. 11. 98) & WO, 97/28794, A1 & JP, 9-208462, A & JP, 9-208463, A & JP, 9-208542, A & US, 6054484, A) の Abstract, 第 5 ページ第 13-17 行、第 6 ページ第 11-12 行

文献 3 (EP, 788794, A1 (T SUMURA & CO) 13. 8 月. 1997 (13. 08. 97) & WO, 96/04902, A1 & US, 5795916, A) Abstract, 第 4 ページ第 22-23 行

## (2) 見解書の概要

上記文献 1～3 には、塩形態を有する酸性薬物、及び塩基性物質の付加塩化合物を含有する経皮吸収製剤が記載されているから、請求の範囲 1-12 は新規性を有しない。

## (3) 文献 1～3 に記載されている事項と本件発明との対比

(4-1) 本願発明は、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高める目的で、塩形態を有する酸性薬物に、塩基性物質の付加塩化合物を配合させた点に特徴を有する、経皮吸収製剤に関する発明で、「特殊な経皮吸収促進剤等を配合することなく、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高めた経皮吸収製剤、特に塩形態を有する抗炎症剤の経皮吸収性を高めたマトリックス型経皮吸収製剤を提供することが出来、また、複数の塩をバランスよく調整することにより塩形態を有する酸性薬物の皮膚浸透性、経皮吸収性を著しく改善することができる」という効果を奏する発明であります（本願明細書第 41 頁の産業上の利用可能性の項）。

これに対し、文献 1 は、水を含むパップ基材に HLB 値が 1～9 である界面活性剤とともに水不溶性もしくは難溶性有効成分を配合してなることを特徴とするパップ剤に関する発明で、有効成分の例示の中には、審査官殿ご指摘の通り、フルフェナム酸塩、ジクロフェナックナトリウム等、本願発明における「塩形態を有する酸性薬物」に該当する化合物名が記載されております（文献 1、第 6 ペー



ジ左上欄第 13 行ー右下欄第 8 行)。また、主たる有効成分の他にこれに加えることが出来る水溶性有効成分の中には、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸エフェドリン、塩化ベンザルコニウム等、一見、本願発明における「塩基性物質の付加塩化合物」に相当すると思われる化合物名が記載されております(文献 1、第 6 ページ左上欄第 13 行ー右下欄第 8 行)。

しかしながら、これらの「塩基性物質の付加塩化合物」は、文献 1 においては、あくまでも有効成分(換言すれば薬効成分或いは薬物)として加えられているのであって、本願発明の如く、「塩形態を有する酸性薬物」の経皮吸収性を高める目的で、換言すれば、「塩形態を有する酸性薬物」の経皮吸収促進剤として、用いられている訳では決してありません。

即ち、文献 1 には、「塩形態を有する酸性薬物」の経皮吸収性を高める目的で、「塩基性物質の付加塩化合物」を含有させて経皮吸収製剤を製するという発明思想は全くなく、それ故、文献 1 には「塩基性物質の付加塩化合物」が「塩形態を有する酸性薬物」の経皮吸収性を高め得る(換言すれば、「塩形態を有する酸性薬物」の経皮吸収促進剤として使用し得る)旨の記載も、これを示唆する記載も全くなく、当然のことながら、「塩形態を有する酸性薬物」の経皮吸収性を高めるためには「塩基性物質の付加塩化合物」をどの程度配合したらよいのか等についての記載も示唆も文献 1 には全くありません。

従いまして、本願発明は、文献 1 により新規性も進歩性も阻害されるものでは決してありません。

(4-2) 文献 2 及び文献 3 はそれぞれジクロフェナクナトリウムを含んでなる医薬組成物及びジクロフェナクの水溶性塩を含んでなる外用剤組成物に関するもので、何れも本願発明における「塩形態を有する酸性薬物」に該当するジクロフェナクナトリウム及びジクロフェナクの水溶性塩を有効成分として含有するものでありますが、どちらの場合も本願発明における「塩基性物質の付加塩化合物」に相当する化合物はその組成物中に全く含まれておりません。それどころか、文献 1 及び 2 には、何れにも本願発明における「塩基性物質の付加塩化合物」に相当する化合物についての記載が何処を探しても全くなく、これを示唆する記載もありません。



なお、文献 2 及び 3 に記載されている脂肪酸ジアルキロールアミドは、文献 2 の第 3 頁第 2 3 行目及び文献 3 の第 2 頁第 5 3 - 5 4 行目に記載されているように脂肪酸とジアルキロールアミンを縮合させて得られるアミド化合物であり、塩基性物質に他の物質が付加して塩を形成した化合物である（本願明細書第 4 頁第 7 行～第 8 行の記載ご参照）発明に係る「塩基性物質の付加塩化合物」とは全くその範疇を異にする化合物であります。

従いまして、本願発明は、文献 2 或いは 3 により新規性も進歩性も阻害されるものでは決してありません。

（4 - 3）以上のとおりでありますから、本件の請求の範囲 1 - 1 2 に記載の発明はいずれも新規性、進歩性及び産業上の利用可能性を有するものであります。





## 特許協力条約に基づく国際出願

## 第 II 章

## 国際予備審査請求書

出願人は、次の国際出願が特許協力条約に従って国際予備審査の対象とされることを請求し、  
選択資格のある全ての国を選択する。ただし、特段の表示がある場合を除く。

国際予備審査機関の承認		請求書の受理の日	
第 I 欄 国際出願の表示		出願人又は代理人の登録記号 JA 3 3 3 6 9 6	
国際出願番号 PCT/JP00/04609	国際出願日 (日. 月. 年) 11.07.00	優先日 (最先のもの) (日. 月. 年) 15.07.99	
発明の名称 経皮吸収製剤			
第 II 欄 出願人			
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載) 久光製薬株式会社 HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. 〒841-0017 日本国佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017 JAPAN		電話番号:  ファクシミリ番号:  加入電話番号:	
国籍 (国名): 日本国 JAPAN		住所 (国名): 日本国 JAPAN	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載) 高田 恭憲 TAKADA Yasunori 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 久光製薬株式会社内 c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. 408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017 JAPAN			
国籍 (国名): 日本国 JAPAN		住所 (国名): 日本国 JAPAN	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載) 田中 幸司 TANAKA Koji 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 久光製薬株式会社内 c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. 408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017 JAPAN			
国籍 (国名): 日本国 JAPAN		住所 (国名): 日本国 JAPAN	
<input checked="" type="checkbox"/> その他の出願人が続葉に記載されている。			



## 第Ⅱ欄の続き 出願人

この第Ⅱ欄の続きを使用しないときは、この用紙を国際予備審査請求書に含めないこと。

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

池 浦 康 弘 IKEURA Yasuhiro

〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

久光製薬株式会社内

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017 JAPAN

国籍（国名）： 日本国 JAPAN

住所（国名）： 日本国 JAPAN

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

国籍（国名）：

住所（国名）：

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

国籍（国名）：

住所（国名）：

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

国籍（国名）：

住所（国名）：



その他の出願人が他の続葉に記載されている。



## 第Ⅲ欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

下記に記載された者は、☒ 代理人 又は ☐ 共通の代表者 として

☒ 既に選任された者であって、国際予備審査についても出願人を代理する者である。

☐ 今回新たに選任された者である。先に選任されていた代理人又は共通の代表者は解任された。

☐ 既に選任された代理人又は共通の代表者に加えて、特に国際予備審査機関に対する手続きのために、今回新たに選任された者である。

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

10266 弁理士 佐伯 憲生 SAEKI Norio

〒103-0027 日本国東京都中央区日本橋三丁目15番2号

高愛ビル 9階

9th floor, Taka-ai Building, 15-2, Nihonbashi 3-chome,  
Chuo-ku, Tokyo 103-0027 JAPAN

電話番号：

03-5205-2521

ファクシミリ番号：

03-5205-2522

加入電信番号：

☐ 通知のためのあて名： 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す

## 第Ⅳ欄 国際予備審査に対する基本事項

補正に関する記述：\*

1. 出願人は、次のものを基礎として国際予備審査を開始することを希望する。

☒ 出願時の国際出願を基礎とすること。

☐ 明細書に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

☐ 請求の範囲に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第19条の規定に基づいてなされた補正（添付した説明書も含む）を基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

☐ 図面に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

2. ☐ 出願人は、特許協力条約第19条の規定に基づく請求の範囲に関する補正を差し替えることによって考慮されることを望む。

3. ☐ 出願人は、国際予備審査の開始が優先日から20月経過後まで延期されることを望む（ただし、国際予備審査機関が、特許協力条約第19条の規定に基づき行われた補正書の写しの受領、又は当該補正を希望しない旨の出願人からの通知を受領した場合を除く（規則69.1(d)））。

（この口は、特許協力条約第19条の規定に基づく期間が満了していない場合にのみ、レ印を付すことができる。）

\* 記入がない場合は、1) 補正がないか又は国際予備審査機関が補正（原本又は写し）を受領していないときは、出願時の国際出願を基礎に予備審査が開始され、2) 国際予備審査機関が、見解書又は予備審査報告書の作成開始前に補正（原本又は写し）を受領したときは、これらの補正を考慮して予備審査が開始又は続行される。

国際予備審査を行うための言語は、日本語であり、

☒ 国際出願の提出時の言語である。

☐ 国際調査のために提出した翻訳文の言語である。

☐ 国際出願の公開の言語である。

☐ 国際予備審査の目的のために提出した翻訳文の言語である。

## 第Ⅴ欄 国の選択

出願人は、選択資格のある全ての指定国（即ち、既に出願人によって指定されており、かつ特許協力条約第Ⅱ章に拘束されている国）を選択する。

ただし、出願人は次の国の選択を希望しない。：



## 第VI欄 照合欄

この国際予備審査請求書には、国際予備審査のために、第IVに記載する言語による書類が添付されている。

## 国際予備審査機関記入欄

受 領

未 受 領

1. 国際出願の翻訳文.....

枚

☐☐

2. 特許協力条約第34条の規定に基づく補正書.....

枚

☐☐3. 特許協力条約第19条の規定に基づく補正書  
(又は、要求された場合は翻訳文)の写し.....

枚

☐☐4. 特許協力条約第19条の規定に基づく説明書  
(又は、要求された場合は翻訳文)の写し.....

枚

☐☐

5. 書簡.....

枚

☐☐

6. その他 (書類名を具体的に記載する) :

枚

☐☐

この国際予備審査請求書には、さらに下記の書類が添付されている。

1. ☒ 手数料計算用紙3. ☐ 包括委任状の写し☒ 納付する手数料に相当する特許印紙を  
貼付した書簡4. ☐ 記名押印 (署名) に関する説明書☒ 国際事務局の口歴への振込を証明する書面5. ☐ スタレキシッドス又はアミタ/ 発配列表2. ☐ 別個の記名押印された委任状6. ☐ その他 (書類名を具体的に記載する) :

## 第VII欄 提出者の記名押印

各人の氏名 (名称) を記載し、その次に押印する。

佐 伯 憲 生



## 国際予備審査機関記入欄

1. 国際予備審査請求書の実際の受理の日

2. 規則 60.1(b)の規定による国際予備審査請求書の受理の日の訂正後の日付

3. ☐ 優先日から19月を経過後の国際予備審査請求書の受理。ただし、以下の4、5の項目にはあてはまらない。☐ 出願人に通知した。4. ☐ 規則 80.5により延長が認められている優先日から19月の期間内の国際予備審査請求書の受理5. ☐ 優先日から19月を経過後の国際予備審査請求書の受理であるが規則82により認められる。

## 国際事務局記入欄

国際予備審査請求書の国際予備審査機関からの受領の日:





P C T

手 数 料 計 算 用 紙

国 際 予 備 審 査 請 求 の 附 属 書

国際予備審査機関記入欄

国際出願番号

P C T / J P 0 0 / 0 4 6 0 9

出願人又は代理人の書類記号

J A 3 3 3 6 9 6

国際予備審査機関の日付印

出願人

久光製薬株式会社

## 所定の手数料の計算

1. 特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律（国内法）  
第18条第1項第4号の規定による手数料  
（予備審査請求料）（注1）

28,000 円 P

2. 取扱手数料（注2）.....

14,600 円 H

3. 所定の手数料の合計

P及びHに記入した金額を加算し、合計額を合計に記入・・・

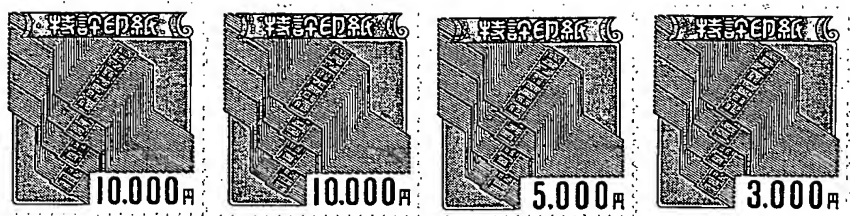
42,600 円

合 計

（注1）法第18条第1項第4号の規定による手数料については、特許印紙をもって納付しなければならない。

（注2）取扱手数料については、国際予備審査機関である日本国特許庁の長官が告示する国際事務局の口座への振り込みを証明する書面を提出することにより納付しなければならない。



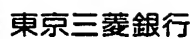


予備審査請求手数料

28,000円



ご来店いただき  
ありがとうございます。



年月日	取扱店番	お取引内容
121024	00225101	お振込
受付通番	銀行番号	支店番号
2648	0022	0632671
時刻	税込手数料	お取引金額
11.03	¥105	¥14,600
お取扱いでない場合	残高	
お取扱金額	50000	50000
ご案内	おつり	
お振込先は 東京三菱銀行 内幸町支店 普通 0473286 WIPO-PCT GENEVA様 ご依頼人は タクミツキョシムシヨ サエキ ノリ オ様 電話 0352052521		



14,600 円



# 特許協力条約

発信人 日本国特許庁（受理官庁）

出願人代理人

佐伯 憲生



殿

あて名

〒103-0027

東京都中央区日本橋3丁目15番2号 高愛ビル9階 たくみ特許事務所

P C T

## 国際出願番号及び 国際出願日の通知書

（法施行規則第22条、第23条）  
〔PCT規則20.5(c)〕

PCT/JP00/04609

RO105

発送日（日、月、年）

18.07.00

出願人又は代理人  
の書類記号

JA333696

重 要 な 通 知

国際出願番号

PCT/JP00/04609

国際出願日（日、月、年）

11.07.00

優先日（日、月、年）

15.07.99

出願人（氏名又は名称）

久光製薬株式会社

1. この国際出願は、上記の国際出願番号及び国際出願日が付与されたことを通知する。

記録原本は、18日07月00年に国際事務局に送付した。

### 注 意

- 国際出願番号は、特許協力条約を表示する「PCT」の文字、斜線、受理官庁を表示する2文字コード（日本の場合JP）、西暦年の最後から2桁の数字、斜線、及び5桁の数字からなっています。
- 国際出願日は、「特許協力条約に基づく国際出願に関する法律」第4条第1項の要件を満たした国際出願に付与されます。
- あて名等を変更したときは、速やかにあて名の変更届等を提出して下さい。
- 電子計算機による漢字処理のため、漢字の一部を当用漢字、又は、仮名に置き換えて表現してある場合もありますので御了承下さい。
- この通知に記載された出願人のあて名、氏名（名称）に誤りがあるときは申出により訂正します。
- 国際事務局は、受理官庁から記録原本を受領した場合には、出願人にその旨を速やかに通知（様式PCT/IB/301）する。記録原本を優先日から14箇月が満了しても受領していないときは、国際事務局は出願人にその旨を通知する。〔PCT規則22.1(c)〕

名称及びあて名

日本国特許庁（RO/JP）

郵便番号 100-8915 TEL03-3592-1308

日本国東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

様式PCT/RO/105（1998年7月）

権限のある職員

特 許 庁 長 官





# 特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際調査機関）

出願人代理人

佐伯 憲生



殿

あて名

〒103-0027

東京都中央区日本橋3丁目15番2号 高愛ビル9階 たくみ特許事務所

P C T

## 調査用写しの受理通知書

（法施行規則第39条）  
〔PCT規則25.1〕

PCT/JP00/04609

SA202

発送日（日．月．年）

18.07.00

出願人又は代理人  
の書類記号

JA333696

重 要 な 通 知

国際出願番号

PCT/JP00/04609

国際出願日（日．月．年）

11.07.00

優先日（日．月．年）

15.07.99

出願人（氏名又は名称）

久光製薬株式会社

1. 国際調査機関と受理官庁が同一の機関でない場合、

国際出願の調査用写しを国際調査機関が下記の日に受理したので通知する。

国際調査機関と受理官庁が同一の機関である場合、

国際出願の調査用写しを下記の日に受理したので通知する。

18日07月00年（受理の日）

2. ☐ 調査用写しには、コンピューター読取りが可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が添付されている。

3. 国際調査報告の作成期間

国際調査報告の作成期間は、上記受理の日から3箇月の期間又は優先日から9箇月の期間のいずれか遅く満了する期間である。

4. この通知書の写しは、国際事務局及び上記1の第1文が適用される場合には受理官庁に送付した。

名称及びあて名

日本国特許庁（ISA/JP）

郵便番号 100-8915 TEL03-3592-1308

日本国東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

様式PCT/ISA/202（1998年7月）

権限のある職員

特 許 庁 長 官



## PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 JA333696	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04609	国際出願日 (日.月.年) 11.07.00	優先日 (日.月.年) 15.07.99
出願人(氏名又は名称) 久光製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）



出願人代理人

佐伯 憲生

殿

あて名

〒 103-0027

東京都中央区日本橋三丁目15番2号  
高愛ビル 9階

PCT

国際予備審査報告の送付の通知書

(法施行規則第57条)  
[PCT規則71.1]

発送日  
(日.月.年)

31.07.01

出願人又は代理人  
の書類記号

JA333696

重要な通知

国際出願番号

PCT/JP00/04609

国際出願日

(日.月.年) 11.07.00

優先日

(日.月.年) 15.07.99

出願人（氏名又は名称）

久光製薬株式会社

1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。
2. 国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。
3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備審査報告（付属書類を除く）の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。
4. 注 意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に（官庁によってはもっと遅く）所定の手続（翻訳文の提出及び国内手数料の支払い）をしなければならない（PCT39条（1））（様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照）。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。

この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第II巻を参照すること。

名称及びあて名

日本国特許庁（IPEA/JP）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員

特 許 庁 長 官

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/IPEA/416（1992年7月）

（添付用紙の注意書きを参照）



## 注 意

### 1. 文献の写しの請求について

国際予備審査報告に記載された文献であって国際調査報告に記載されていない文献の複写

特許庁にこれらの引用文献の写しを請求することもできますが、独立行政法人工業所有権総合情報館（特許庁庁舎2階）で公報類の閲覧・複写および公報以外の文献複写等の取り扱いをしています。

〔担当及び照会先〕

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3丁目4番3号（特許庁庁舎2階）

独立行政法人工業所有権総合情報館

【公報類】 閲覧部 TEL 03-3581-1101 内線3811~2

【公報以外】 資料部 TEL 03-3581-1101 内線3831~3

また、（財）日本特許情報機構でも取り扱いをしています。

これらの引用文献の複写を請求する場合は下記の点に注意してください。

〔申込方法〕

（1）特許（実用新案・意匠）公報については、下記の点を明記してください。

○特許・実用新案及び意匠の種類

○出願公告又は出願公開の年次及び番号（又は特許番号、登録番号）

○必要部数

（2）公報以外の文献の場合は、下記の点に注意してください。

○国際予備審査報告の写しを添付してください（返却します）。

〔申込み及び照会先〕

〒135-0016 東京都江東区東陽4-1-7 佐藤ビル

財団法人 日本特許情報機構 情報処理部業務課

TEL 03-3508-2313

注) 特許庁に対して文献の写しの請求をすることができる期間は、国際出願日から7年です。

2. 各選択官庁に対し、国際出願の写し（既に国際事務局から送達されている場合は除く）及びその所定の翻訳文を提出し、国内手数料を支払うことが必要となります。その期限については各国ごとに異なりますので注意してください。（条約第22条、第39条及び第64条(2)(a)(i)参照）






P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 JA333696	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04609	国際出願日 (日.月.年) 11.07.00	優先日 (日.月.年) 15.07.99
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K9/70, 9/06, 47/32, 47/32, 47/18, 45/08, A61P29/00, 21/02		
出願人(氏名又は名称)  久光製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>3</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u>                    </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 26.10.00	国際予備審査報告を作成した日 19.07.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  滝下 浩 	4C 9284
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-12

無

進歩性(IS)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-12

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-12

無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1(JP, 61-12621, A(ライオン株式会社)21.1月.1986(21.01.86)ファミリーなし)の特許請求の範囲、第4ページ左上欄第20行-左下欄第2行、右下欄第2-7行、第6ページ左上欄第13行-右下欄第8行、文献2(EP, 879597, A1(TSUMURA & CO.)25.11月.1998(25.11.98)&WO, 97/28794, A1&JP, 9-208462, A&JP, 9-208463, A&JP, 9-208542, A&US, 6054484, A)のAbstract, 第5ページ第13-17行、第6ページ第11-12行、文献3(EP, 788794, A1(TSUMURA & CO.)13.8月.1997(13.08.97)&WO, 96/04902, A1&US, 5795916, A)のAbstract, 第4ページ第22-23行には、塩形態を有する酸性薬物、及び、塩化ベンザルコニウム等の塩基性物質の付加塩化合物を含有する経皮吸収製剤が記載されているから、請求の範囲1-12は新規性を有しない。



# PCT Request

1/4

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年07月06日（06.07.2000）木曜日 15時07分55秒

JA333696

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号.	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/R0/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、 0-4-1 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.90 (updated 15.10.1999)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (R0/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	JA333696
I	発明の名称	経皮吸収製剤
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	久光製薬株式会社
II-4en	Name	HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
II-5ja	あて名:	841-0017 日本国 佐賀県 鳥栖市 田代大官町408番地
II-5en	Address:	408, Tashirodaikan-machi Tosu-shi, Saga 841-0017 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-I	その他の出願人又は発明者	
III-1-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-1-4ja	氏名 (姓名)	高田 恭憲
III-1-4en	Name (LAST, First)	TAKADA, Yasunori
III-1-5ja	あて名:	841-0017 日本国 佐賀県 鳥栖市 田代大官町408番地 久光製薬株式会社内
III-1-5en	Address:	c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. 408, Tashirodaikan-machi Tosu-shi, Saga 841-0017 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP







## 特許協力条約に基づく国際出願願書

JA333696

原本 (出願用) - 印刷日時 2000年07月06日 (06.07.2000) 木曜日 15時07分55秒

III-2 III-2-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	
III-2-4ja III-2-4en III-2-5ja	氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	田中 幸司 TANAKA, Koji 841-0017 日本国 佐賀県 鳥栖市 田代大官町408番地 久光製薬株式会社内
III-2-5en	Address:	c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. 408, Tashirodaikan-machi Tosu-shi, Saga 841-0017 Japan
III-2-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-2-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-3 III-3-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	
III-3-4ja III-3-4en III-3-5ja	氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	池浦 康弘 IKEURA, Yasuhiro 841-0017 日本国 佐賀県 鳥栖市 田代大官町408番地 久光製薬株式会社内
III-3-5en	Address:	c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. 408, Tashirodaikan-machi Tosu-shi, Saga 841-0017 Japan
III-3-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-3-7	住所 (国名)	日本国 JP
IV-1 IV-1-1ja IV-1-1en IV-1-2ja	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。 氏名 (姓名) Name (LAST, First) あて名:	代理人 (agent)  佐伯 憲生 SAEKI, Norio 103-0027 日本国 東京都 中央区 日本橋三丁目15番2号
IV-1-2en	Address:	高愛ビル 9階 9th floor, Taka-ai Building 15-2, Nihonbashi 3-chome Chuo-ku, Tokyo 103-0027 Japan
IV-1-3	電話番号	03-5205-2521
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-5205-2522



## 特許協力条約に基づく国際出願願書

JA333696

原本（出願用） - 印刷日時 2000年07月06日（06.07.2000）木曜日 15時07分55秒

V	国の指定		
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国	
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AU BR CA CN JP KR US VN	
V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。		
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-1-1	先の出願日	1999年07月15日 (15.07.1999)	
VI-1-2	先の出願番号	特願平11-201340	
VI-1-3	国名	日本国 JP	
VI-2	優先権 証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1	
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
VIII-1	願書	4	-
VIII-2	明細書	41	-
VIII-3	請求の範囲	2	-
VIII-4	要約	1	ja33369c.txt
VIII-5	図面	0	-
VIII-7	合計	48	
VIII-8	添付書類	添付	添付された電子データ
VIII-8	手数料計算用紙	✓	-
VIII-9	別個の記名押印された委任状	✓	-
VIII-16	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-
VIII-17	その他	国際事務局の口座への振込を証明する書面	-
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号		
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)	



## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年07月06日（06.07.2000）木曜日 15時07分55秒

JA333696

IX-1	提出者の記名押印	
IX-1-1	氏名(姓名)	佐伯 憲生



## 受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面：	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

## 国際事務局記入欄

II-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年1 月25 日 (25.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/05381 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 9/70, 9/06, 47/32, 47/18, 45/08, A61P 29/00, 21/02 (TAKADA, Yasunori) [JP/JP]. 田中幸司 (TANAKA, Koji) [JP/JP]. 池浦康弘 (IKEURA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04609
- (22) 国際出願日: 2000 年7 月11 日 (11.07.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/201340 1999 年7 月15 日 (15.07.1999) JP
- (74) 代理人: 佐伯憲生 (SAEKI, Norio); 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目15番2号 高愛ビル9階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, JP, KR, US, VN.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高田 恭憲
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE PREPARATIONS

(54) 発明の名称: 経皮吸収製剤

(57) Abstract: Percutaneously absorbable preparations (preferably nonaqueous ones, particularly matrix-type patches or ointments), containing salt-form acidic drugs and characterized by being improved in the percutaneous absorbability of the drugs by the incorporation of an addition salt of a basic substance therewith and by being lowly irritant to the skin; and a percutaneous absorption accelerator for salt-form acidic drugs, containing an addition salt of a basic substance.

(57) 要約:

本発明は、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高め、皮膚に対する刺激が低い経皮吸収製剤を提供することを目的とする。

本発明は、塩形態を有する酸性薬物を含有する経皮吸収製剤において、これに塩基性物質の付加塩化合物を配合することを特徴とする経皮吸収性が改善された経皮吸収製剤に関する。本発明の経皮吸収製剤としては、非水系のものが好ましく、例えばマトリックス型貼付剤や軟膏剤であるものが好ましい。

また、本発明は、塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収促進剤に関する。





## 明 細 書

## 経皮吸収製剤

技術分野

この発明は、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高めた、経皮吸収製剤に関するものである。また、本発明は、塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収促進用組成物に関する。

背景技術

薬物の投与方法としては、従来から経口投与、直腸投与、皮内投与、静脈投与等の種々の方法が知られており、中でも経口投与が広く採用されている。しかしながら、経口投与の場合、薬物の吸収後肝臓において一次代謝を受けやすいことや、投与後一時的に必要な以上の高濃度の血中薬物濃度が認められる等の欠点があった。又、経口投与においては胃腸肝障害、嘔吐感、食欲不振等の副作用も多く報告されている。

従って、近年ではこのような経口投与の欠点を解消することを目的として、安全かつ持続的に薬物を吸収させることが期待できるものとして、経皮投与による方法が注目されている。既に、経皮投与製剤の開発が積極的に進められ、その製品も上市されている。

しかしながら、異物の体内への進入を防ぐバリアー機能を持っている皮膚は塩形態を有する酸性薬物に対してより強力なバリアー機能を発揮するため、薬物の透過性が低く、十分な薬効が期待できない。そのため、経皮吸収性を高める様々な検討がなされている。

例えば、特公平7-47535号公報には、酸性薬物よりも強酸性の有機酸を加え薬物をフリー体とする事で、経皮吸収性を高める提案がなされている。しかしながら、薬物をフリー体にする事で、薬物の安定性が低下したり、加えた有機酸による皮膚の刺激や基剤物性の低下等の問題が存在する。

又、経皮吸収促進剤を配合することで薬物の経皮吸収性を高める工夫もなされ

ている。例えば、低級アルキルアミドと組み合わせた吸収促進剤として、ジメチルアセトアミドとエチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソプロピルパルミテート等（米国特許第3,472,931号公報）、脂肪酸エステルと吸収促進剤を併用した技術（特開平2-102656号公報）等が提案されている。しかしながら、これら従来剤の吸収促進剤及び吸収促進組成物は、皮膚に対する刺激が高く、安全性において未だ十分であるとは言い難いのが現状である。

### 発明の開示

本発明は、上記従来技術の課題を解決するためになされたものであって、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高め、皮膚に対する刺激が低い経皮吸収製剤を提供することを目的とする。とりわけ、塩形態を有する抗炎症剤の経皮吸収性を高め、皮膚に対する刺激が低いマトリックス型経皮吸収製剤を提供することを目的とする。

本発明は、前述した課題を解決すべく、鋭意研究した結果、塩形態を有する酸性薬物を含む非水系基剤中に塩基性物質の付加塩化合物を配合する、特に、粘着基剤層中に塩形態を有する抗炎症剤、及びアンモニウム化合物の塩類を配合することで、塩形態を有する抗炎症剤の経皮吸収性が著しく向上する事を見いだし、酸性薬物が有する塩と塩基性物質の付加塩化合物が有する塩基が基剤中でイオン交換するなどにより、皮膚への分配係数の増加により、酸性薬物の経皮吸収性が著しく向上する事を見いだし、本発明を完成するに至った。

したがって、本発明は、塩形態を有する酸性薬物を含有する経皮吸収製剤において、これに塩基性物質の付加塩化合物を配合することを特徴とする経皮吸収性が改善された経皮吸収製剤を提供するものである。

本発明は、基剤中に塩形態を有する酸性薬物、及び塩基性物質の付加塩化合物を含有した経皮吸収製剤を提供するものである。

また、本発明は、抗炎症剤又は筋弛緩剤などの塩形態を有する酸性薬物を含有する経皮吸収性が改善された経皮吸収製剤を提供するものである。

さらに、本発明は、塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する

酸性薬物の経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進用組成物に関する。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明について詳しく説明する。

本発明の塩形態を有する酸性薬物としては、医薬品として許容されるものであれば特に限定されるものではない。尚、酸性薬物における塩形態の塩としてはアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムなどの金属類、トロメタミンなどのアミン類などであり。具体的な薬物としては、例えば、催眠鎮静・抗不安剤（アモバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、トリクロホスナトリウムクロラゼブ酸二カリウム等）、抗炎症剤（サリチル酸ナトリウム、スルピリン、アンフェナクナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、トルメチンナトリウム、ロベンザリット二ナトリウム、ケトロラクトロメタミン、ケトプロフェンナトリウム、イブプロフェンナトリウム、フェルピナクナトリウム、フルルビプロフェンナトリウム、インドメタシンナトリウム、ゾメラクナトリウム、フルフェナム酸アルミニウム、フェノプロフェンカルシウム、ブロムフェナクナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、コハク酸ブレドニゾロンナトリウム、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、コハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム、プラスチック硫酸ナトリウム等）、筋弛緩剤（ダントロレンナトリウム、ミバクリウムナトリウム等）、強心剤（ブクラデシンナトリウム等）、利尿剤（テオプロミンナトリウム、カレノン酸カリウム等）、循環器官用剤（オザグレルナトリウム、ブラバスタチンナトリウム、ニスバスタチンカルシウム等）、アレルギー用剤（クロモグリク酸ナトリウム、ベシロラストカリウム等）、卵胞・黄体ホルモン剤（エストロン硫酸ナトリウム、エクイリン硫酸ナトリウム等）、皮膚疾患用剤（シクロピロクスオラミン等）、血液凝固阻止剤（ワルファリンカリウム等）、糖尿病用剤（グリミジンナトリウム等）が挙げられる。これらの中では、抗炎症剤、筋弛緩剤、強心剤、循環器官用剤、アレルギー用剤が好ましい。

尚、これらの塩形態を有する酸性薬物は単独で用いても、2種類以上を併用してもよい。このような塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収製剤への配合量は、薬理効果を発揮する量であれば特に制限はないが、一般的には0.1～40質量%、0.5～30質量%の範囲が好ましい。また、本発明の経皮吸収製剤の酸性薬物が抗炎症剤以外の薬物の場合には、0.1～20質量%、好ましくは0.5～15質量%の範囲であってもよい。

本発明における塩基性物質の付加塩化合物とは、塩基性物質に他の物質が付加して塩を形成した化合物であり、塩基性物質としてはルイス塩基が好ましい。ルイス塩基の電子過剰の部分に、ルイス酸などの電子不足系を有する物質又は有機ハロゲン化物などの電子不足系を形成し得る物質が付加してカチオン部分とアニオン部分とからなる塩を形成したものが好ましい。形成された付加塩のアニオン部分としては、カルボン酸塩やスルホン酸塩などの有機性のものであってもよいし、ハロゲンイオンやリン酸塩、炭酸塩、硫酸塩などの無機性のものであってもよく、製薬上許容されるものであれば特に限定されるものではない。また、本発明の塩基性物質の付加塩化合物は水溶性のものに限定されることはないが、水溶性のものが好ましい。

本発明の好ましい塩基性物質の付加塩化合物としては、具体的にはアンモニウム化合物の塩類（アンモニア又はアミン類の酸付加塩）が挙げられる。アンモニウム化合物の塩類としては、ハロゲン化アンモニウムなどの無機性のものであっても、第1級、第2級、第3級、又は第4級のアンモニウム塩のような有機性のものであってもよい。好ましいアンモニウム化合物の塩類としては、例えば、アンモニア、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、テトラメチルアンモニウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンの水溶性塩、第1級、第2級もしくは第3級のアルキルアミン、アルカノールアミンの水溶性塩、第4級アンモニウムの水溶性塩、ピリジニウム基を有する水溶性塩、ピロリジニウム基を有する水溶性塩が挙げられる。さらに、具体的には、塩化アンモニウム、ジメチルアミン塩酸塩、ジエチルアミン塩酸塩、2-エチルヘキシルアミン塩酸塩、n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド、塩化ベンザルコニウム、テトラメチルアンモニウムクロリド、n-ヘキサデシルピ

リジニウムクロリド、塩酸トリエタノールアミン、塩化ベンゼトニウム、臭化ドミフェン、ノニルアミン塩酸塩、コリン塩酸塩、コリンリン酸塩、塩化セチルピリジニウム、塩化メチルロザニリン、塩酸アルギニン、塩酸リジン、カルバコール、硫酸オキシキノリンなどが好ましい。

尚、これらの塩基性物質の付加塩化合物は単独で用いても、2種類以上を併用してもよい。このような塩基性物質の付加塩化合物の経皮吸収製剤への配合量は、酸性薬物とイオン対等を形成させるに十分な量であれば特に制限はないが、一般的には塩形態を有する酸性薬物に対して0.5倍モルないし10倍モルの範囲、0.5倍モルないし7倍モルの範囲が好ましい。この範囲内で配合することにより酸性薬物の高い経皮吸収性が得られる。尚、配合量が0.5倍モル以下になると酸性薬物の経皮吸収性が十分でなく、十分な薬効が得られない。又、10倍モルを越えると酸性薬物の十分な経皮吸収性は得られるものの、塩基性物質の付加塩化合物の基剤中への溶解性が悪くなり、製剤物性の低下が起こり好ましくない。また、酸性薬物が、抗炎症剤の場合には7倍モルまでの配合が好ましい。

本発明の塩基性物質の付加塩化合物の作用機構については、詳細は不明であるが、塩基性物質の付加塩化合物のカチオン部分が酸性薬物のカチオン部分の一部又は全部とイオン交換又は複合イオン性物質を形成し、この結果として形成されたイオン交換体又は複合イオン性物質が経皮吸収性を改善するものと考えられる。本発明の経皮吸収製剤としては、クリーム剤、シップ剤、ローション剤、軟膏剤、マトリックス型貼付剤などの経皮吸収用の剤型であれば特に制限はないが、非水系のものが好ましい。特に非水系の軟膏剤、マトリックス型貼付剤などが好ましい。本発明の経皮吸収製剤としては、特に、有効成分として抗炎症剤を用いたマトリックス型貼付剤が好ましい態様のひとつとして挙げられる。

したがって、本発明のより具体的な好ましい態様としては、本発明は、塩形態を有する抗炎症剤を含有するマトリックス型経皮吸収製剤において、これにアンモニウム化合物の塩類を配合することを特徴とする経皮吸収性が改善されたマトリックス型経皮吸収製剤を提供するものである。即ち、本発明は、粘着基剤層中に塩形態を有する抗炎症剤、及びアンモニウム化合物の塩類を含有したマトリックス型経皮吸収製剤を提供するものである。本発明の粘着基剤層は、スチレンー

イソブレンースチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、アクリル系粘着剤のなかより1種又は2種以上組み合わせて構成されることが好ましく、抗炎症剤は酸性薬物であることが好ましい。

また、本発明は、塩形態を有する抗炎症剤を含有する経皮吸収性が改善されたマトリックス型経皮吸収製剤を提供するものである。さらに、本発明は、アンモニウム化合物の塩類を含有してなる塩形態を有する抗炎症剤の経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進用組成物に関する。

本発明の経皮吸収製剤は、通常の方法により前記した剤型に製剤化することができる。目的とする剤型に応じて適宜基剤成分を選択することができる。

例えば、軟膏剤としては、その基剤成分として種々の軟膏基剤成分を使用することができるが、白色ワセリン、ワックス、高級アルコール、炭化水素類、高級脂肪酸塩、界面活性剤などの成分を例示することができ、これらを2種類以上併用して用いることができる。

また、本願のマトリックス型経皮吸収製剤も通常の方法により製剤化することができる。例えば、粘着基剤中に必要な成分を混合、配合した後、離型紙上のこれを塗膏し、これを乾燥させた後、支持体に張り合わせるにより、目的のマトリックス型経皮吸収製剤を製造することができる。

ここでワックスとしては、例えば、植物性ワックス、動物性ワックス又は鉱物性ワックスのいずれでもよいが、特に、鉱物性のワックスが好ましい。前記植物性ワックスとしては、カルナウバロウ、キャンデリラロウ等が、動物性ワックスとしては、鯨ロウ、ミツロウ、セラック、ラノリン等が、鉱物性ワックスとしては、マイクロクリスタリンワックス、モンタンワックス、オゾケライト、セレシン等が挙げられ、これらの中でもマイクロクリスタリンワックスが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の1～14質量%、好ましくは4～10質量%である。尚、これらの配合量が1質量%未満になると軟膏の稠度が保ちにくい。又、配合量が14質量%を越えると軟膏が硬くなり、パサツキが増すので好ましくない。

高級アルコールとしては、例えば、炭素数が10以上の液状又は固形状のものが好ましく、例えば、ミリスチルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、アリルアルコール、

2-オクチルデカノール、コレステロール、フィトステロール、2-ヘキシルデカノール、ベヘニルアルコール、ラウリルアルコール等が挙げられ、これらの中でもステアリルアルコール、オレイルアルコール、2-オクチルデカノール、ベヘニルアルコールが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の1~40質量%、好ましくは5~30質量%である。尚、これらの配合量が1質量%未満になると長時間滑らかさを保つことが困難となる。又、40質量%を越えると軟膏の稠度が保ちににくくなるので好ましくない。

炭化水素類としては、例えば、流動パラフィン、軽質流動パラフィン、軽質流動イソパラフィン、スクワレン、スクワラン、プリスタン等が挙げられ、これらの中でも流動パラフィン、スクワランが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の1~30質量%、好ましくは3~25質量%である。これらの配合量が1質量%未満になると長時間滑らかさを保つことが困難となる。又、30質量%を越えるとべとつきが著しく増し好ましくない。

高級脂肪酸塩としては、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、ジステアリン酸アルミニウム、トリステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛等が挙げられ、これらの中でもモノステアリン酸アルミニウム、ジステアリン酸アルミニウム、トリステアリン酸アルミニウムが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の0.1質量%~3質量%、好ましくは0.5~2質量%である。尚、これらの配合量が0.1質量%未満になると軟膏の稠度が保ちににくい。又、配合量が3質量%以上になるとべとつきが著しく増し好ましくない。

界面活性剤としては、イオン性または非イオン性界面活性剤のいずれでもよいが、皮膚安全性の観点から非イオン性界面活性剤が好ましい。これらの界面活性剤の例としては、ソルビタン脂肪酸エステル（例えばソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンセスキオレエート等）、グリセリン脂肪酸エステル（例えばグリセリルモノステアレート、グリセリルモノミリステート等）、ポリグリセリン脂肪酸エステル（例えばジグリセリルモノオレエート、ジグリセリルモノイソステアレート、デカグリセリルペンタステアレート、テトラグリセリルモノステアレート等）、ポリエチレングリコール脂肪酸エ

ステル（例えばポリオキシエチレングリコール（２）モノステアレート、ポリオキシエチレングリコール（２）モノオレエート等）、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル（例えばポリオキシエチレン（２）ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン（５）ノニルフェニルエーテル等）等が挙げられる。これらの中でもHLBが１０以下のポリオキシエチレン（２）ノニルフェニルエーテル、デカグリセリルペンタステアレート、ジグリセリルモノオレエート、ジグリセリルモノイソステアレート、ソルピタンモノイソステアレートが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の１～１０質量％、好ましくは１～５質量％である。尚、これらの配合量が１質量％未満になると長時間における安定性が損なわれる。又、１０質量％以上になるとべとつきが著しくしますので好ましくない。

本発明の経皮吸収製剤におけるマトリックス型貼付剤の基剤としては、例えば、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、スチレンーブタジエーンースチレンブロック共重合体、スチレンーイソブレンゴム、スチレンーブタジエンゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエンゴム、シリコーンゴム、アクリル系ポリマー（２－エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート及びアクリル酸の少なくとも２種類の共重合体）、天然ゴム、ポリウレタン系ゴム等が挙げられる。尚、これらの基剤は２種類以上を併用してもよい。その中でもスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、アクリル系粘着剤の中より１種または２種以上配合することが好ましい。

より具体的には、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体としては、カリフレックスTR-1107、TR-1111、TR-1112又はTR-1117（商品名、シェル化学（株））、クインタック3530、3570C又は3421（商品名、日本ゼオン（株））、JSR SIS-5000又は5002（日本合成ゴム（株））、ソルブレン428（商品名、フィリップペトロリアム（株））等より１種又は２種以上配合することができる。その配合量は貼付剤全体の１０～４０質量％、好ましくは１５～３５質量％であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合



量が10質量%未満になると凝集力や保型性等が低下し好ましくない。又、配合量が40質量%を越えると基剤の凝集力が増加し粘着力の低下、膏体の不均一化を招き好ましくない。

ポリイソブチレンとしては、オパノールB-3、B-10、B-15、B-50、B-100、B-200（商品名、BASF）、ピスタネックスLM-MS、LM-MH、MML-80、LLM-100、LLM-120、LLM-140（商品名、エクソン化学（株））、テトラックス3T、4T、5T、6T（商品名、日本石油化学（株））等より1種又は2種以上配合することができる。その配合量は貼付剤全体の6～40質量%、好ましくは6.5～30質量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が6質量%未満になると粘着力、長時間の皮膚への付着性を低下させ、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が増加し好ましくない。又、40質量%を越えると保型性等を低下させ、ベタツキ等が増加し好ましくない。

アクリル系粘着剤としては、ブチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、グリシジルメタクリレート、メトキシエチルアクリレート及びアクリル酸の少なくとも2種類の共重合体よりなり、具体的には、DURO-TAK 87-2097、87-2194、87-2196、87-2287、87-2516、87-2852（商品名、ナショナル・スターチ・アンド・ケミカル・コーポレーション）、ニッセツKP-77、AS-370（商品名、日本カーバイド工業（株））等である。その配合量はマトリックス型経皮吸収製剤の5～99質量%、好ましくは10～90質量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が5質量%未満になると粘着力、長時間の皮膚への付着性を低下させ、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が増加し好ましくない。

又、マトリックス型貼付剤には必要に応じて粘着付与剤、可塑剤等を配合することができる。

粘着付与剤としては、例えば、ロジンエステル、水添ロジンエステル、マレイン化ロジン、脂環族飽和炭化水素樹脂、テルペンフェノールなどを用いることができ、具体的にはエステルガム A、A A - G、H 又は H P（商品名、荒川化学工業（株））、ハリエスター L、S 又は P（商品名、荒川化学工業（株））、パインクリスタル K E - 1 0 0（商品名、荒川化学工業（株））、K E - 3 1 1（商品名、荒川化学工業（株））、ハーコリン D（商品名、理化ハーキュレス

（株））、フォーラル 8 5 又は 1 0 5（商品名、理化ハーキュレス（株））、ステベライトエステル 7 又は 1 0（商品名、理化ハーキュレス（株））、ペンタリン 4 8 2 0 又は 4 7 4 0（商品名、理化ハーキュレス（株））、アルコン P - 8 5 又は P - 1 0 0（商品名、荒川化学工業（株））等より 1 種又は 2 種以上配合することができる。その配合量は貼付剤全体の 5 ~ 6 0 質量%、好ましくは 1 0 ~ 5 0 質量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が 5 質量%未満になると粘着力、長時間の皮膚への付着性を低下させ好ましくない。又、6 0 質量%を越えると薬物の経皮吸収性、保型性等を低下させ、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ、ベタツキ等が増加し好ましくない。

可塑剤としては、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソプレンゴム等）等より 1 種又は 2 種以上配合することができ、その中でも特に流動パラフィン、液状ポリブテンが好ましい。その配合量は貼付剤全体の 7 ~ 7 0 質量%、好ましくは 1 0 ~ 6 0 質量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が 7 質量%未満になると粘着力や薬物の経皮吸収性、薬物の分散性を低下させ好ましくない。又、配合量が 7 0 質量%を越えると凝集力、保型性を低下させ、剥離時の痛み、ベタツキ等を増加させ好ましく

ない。

本発明のマトリックス型経皮吸収製剤には、必要に応じて、さらに、酸化防止剤（例えばアスコルビン酸、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ノルジヒドログアヤレチン酸、トコフェロール、酢酸トコフェロール等）、紫外線吸収剤（例えばパラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エステル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、サリチル酸エステル、アントラニル酸メチル、ウンベリフェロン、エスクリン、ケイヒ酸ベンジル、シノキサート、グアイアズレン、ウロカニン酸、2-（2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル）ベンゾトリアゾール、4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、オクタベンゾン、ジオキシベンゾン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、スリンベンゾン、ベンゾレルシノール、オクチルジメチルパラアミノベンゾエート、エチルヘキシルパラメトキシサイナメート等）、抗菌剤（例えばパラオキシ安息香酸エステル、安息香酸、安息香酸塩、ソルビン酸、ソルビン酸塩、デヒドロ酢酸塩、4-イソプロピル-3-メチルフェノール、2-イソプロピル-5-メチルフェノール、ヒノキチオール、クレゾール、2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、3, 4, 4'-トリクロロカルバニド、クロロブタノール等）、充填剤（例えば水酸化アルミニウム、含水ケイ酸アルミニウム、カオリン、酸化チタン、タルク、酸化亜鉛、含水シリカ、炭酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイソウ土、無水ケイ酸、ベントナイト、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸カリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛等）、抗ヒスタミン剤（例えば塩化イソペンチル、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イプロヘブチン、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸シプロヘブタジン、塩酸トリプロリジン、塩酸プロメタジン、塩酸ホモクロルシクリジン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸ジメチンデン、メキタジン等）、清涼剤、香料等を配合することができる。

#### 実施例

以下に本発明の実施例を示し、更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではなく、種々の変更が可能である。尚、実施例及び比較例において、部とあるのは質量部を示す。

#### 実施例 1

スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1107)	30.0部
流動パラフィン	42.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-85)	20.0部
アンフェナクナトリウム	5.0部
ジエチルアミン塩酸塩	3.0部

これらの全ての成分を熱溶解させ、剥離紙上に厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 2

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル	50.0部
アクリル酸メトキシエチルエステル	27.0部
酢酸ビニル	14.7部
アゾビスイソブチロニトリル	0.3部
アンフェナクナトリウム	5.0部
ジメチルアミン塩酸塩	3.0部

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にアンフェナクナトリウム及びジメチルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 3

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックス TR-1111)	25.0部
流動パラフィン	42.0部
ロジン系樹脂 (商品名 フォーラル 85)	15.0部
ポリイソブチレン (商品名 オパノール B-100)	10.0部
アンフェナクナトリウム	5.0部
ノニルアミン塩酸塩	3.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが 100  $\mu$ m になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 4

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 (商品名 JSR SIS-5000)	20.0部
流動パラフィン	41.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコン P-100)	20.0部
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックス MML-140)	15.0部
ジクロフェナクナトリウム	3.0部
塩化アンモニウム	1.0部

これらの全ての成分を熱溶融させ、剥離紙上に厚みが 100  $\mu$ m になるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 5

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル	50.0 部
アクリル酸メトキシエチルエステル	30.0 部
酢酸ビニル	14.7 部
アゾビスイソブチロニトリル	0.3 部
ジクロフェナクナトリウム	3.0 部
ノニルアミン塩酸塩	2.0 部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて 65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にジクロフェナクナトリウム及びノニルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 6

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1117)	35.0 部
流動パラフィン	45.5 部
ロジン系樹脂 (商品名 パインクリスタルKE-100)	15.0 部
ジクロフェナクナトリウム	3.0 部
ジエチルアミン塩酸塩	1.5 部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 7

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 クインタック3530)	30.0 部
---	--------

流動パラフィン 39.0部

ロジン系樹脂 20.0部

(商品名 エステルガムH)

ロキソプロフェンナトリウム 5.0部

n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド 6.0部

これらの全ての成分を熱溶解させ、剥離紙上に厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 8

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 15.0部

(商品名 カリフレックスTR-1112)

流動パラフィン 33.0部

脂環族飽和炭化水素樹脂 25.0部

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン 20.0部

(商品名 オパノールB-100)

ロキソプロフェンナトリウム 5.0部

塩化アンモニウム 2.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 9

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル 43.0部

アクリル酸メトキシエチルエステル 35.0部

酢酸ビニル 9.7部

アゾビスイソブチロニトリル 0.3部

ロキソプロフェンナトリウム 5.0部

塩化ベンザルコニウム 7.0部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて 65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にロキソプロフェンナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100μmになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 10

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 JSR SIS-5002)	20.0部
流動パラフィン	47.0部
ロジン系樹脂 (商品名 ステベライトエステル7)	10.0部
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックスLM-MH)	20.0部
ケトロラクトロメタミン	2.0部
ジメチルアミン塩酸塩	1.0部

これらの全ての成分を熱溶解させ、剥離紙上に厚みが100μmになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 11

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 クインタック3421)	15.0部
流動パラフィン	40.0部
ロジン系樹脂 (商品名 KE-311)	10.0部
ポリイソブチレン (商品名 オパノールB-50)	30.0部



ケトロラクトロメタミン 2. 0 部

n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド 3. 0 部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 1 2

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 55. 0 部

アクリル酸メトキシエチルエステル 26. 0 部

酢酸ビニル 14. 7 部

アゾビスイソブチロニトリル 0. 3 部

ケトロラクトロメタミン 2. 0 部

2-エチルヘキシルアミン塩酸塩 2. 0 部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た。得られた共重合体溶液にケトロラクトロメタミン及び2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 1 3

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 25. 0 部

(商品名 カリフレックスTR-1107)

流動パラフィン 43. 0 部

ロジン系樹脂 7. 0 部

(商品名 KE-311)

ポリイソブチレン 13. 0 部

(商品名 テトラックス5T)

ブクラデシンナトリウム 7. 0 部

n-ヘキサデシルピリジニウムクロリド 5. 0 部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 1 4

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 50. 0 部

アクリル酸メトキシエチルエステル 23. 0 部

酢酸ビニル 14. 7 部

アゾビスイソブチロニトリル 0. 3 部

ブクラデシンナトリウム 7. 0 部

2-エチルヘキシルアミン塩酸塩 5. 0 部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にブクラデシンナトリウム及び2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 1 5

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 20. 0 部

(商品名 クインタック 3570C)

流動パラフィン 42. 5 部

ロジン系樹脂 20. 0 部

(商品名 ベンタリン 4820)

ポリイソブチレン 15. 0 部

(商品名 ビスタネックス LM-MS)

オザグレルナトリウム 2. 0 部

テトラメチルアンモニウムクロリド 0. 5 部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 1 6

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 55. 0 部

アクリル酸メトキシエチルエステル 30. 0 部

酢酸ビニル 11. 7 部

アゾビスイソブチロニトリル 0. 3 部

オザグレルナトリウム 2. 0 部

ジエチルアミン塩酸塩 1. 0 部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にオザグレルナトリウム及びジエチルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 1 7

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 30. 0 部

(商品名 JSR SIS-5000)

流動パラフィン 40. 0 部

脂環族飽和炭化水素樹脂 15. 0 部

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン 10. 0 部

(商品名 オパノールB-100)

クロモグリク酸ナトリウム 4. 0 部

塩化アンモニウム 1. 0 部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが 100  $\mu$ m になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 18

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 52. 0 部

アクリル酸メトキシエチルエステル 27. 0 部

酢酸ビニル 14. 7 部

アゾビスイソブチロニトリル 0. 3 部

クロモグリク酸ナトリウム 4. 0 部

ジメチルアミン塩酸塩 2. 0 部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて 65℃ に昇温して重合を開始させ、120 部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して 10 時間反応を続け、さらに 80℃ で 2 時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にクロモグリク酸ナトリウム及びジメチルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが 100  $\mu$ m になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 19

ジグリセリルモノステアレート 5. 0 部

ベヘニルアルコール 5. 0 部

モノステアリン酸アルミニウム 1. 0 部

流動パラフィン 8. 0 部

スクワラン 4. 0 部

白色ワセリン 73. 0 部

ジクロフェナクナトリウム 3. 0 部

## 塩化アンモニウム

1. 0 部

これらすべての成分を 90～95℃で均一に攪拌させた後、35℃まで攪拌冷却し、白色でつやのある軟膏剤を得た。

## 実施例 20

ジグリセリルモノステアレート

5. 0 部

ベヘニルアルコール

5. 0 部

モノステアリン酸アルミニウム

1. 0 部

流動パラフィン

8. 0 部

スクワラン

4. 0 部

白色ワセリン

70. 0 部

ロキソプロフェンナトリウム

5. 0 部

塩化アンモニウム

2. 0 部

これらすべての成分を 90～95℃で均一に攪拌させた後、35℃まで攪拌冷却し、白色でつやのある軟膏剤を得た。

## 実施例 21

ジグリセリルモノステアレート

5. 0 部

ベヘニルアルコール

5. 0 部

モノステアリン酸アルミニウム

1. 0 部

流動パラフィン

8. 0 部

スクワラン

4. 0 部

白色ワセリン

72. 0 部

ケトロラクトロメタミン

2. 0 部

n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド

3. 0 部

これらすべての成分を 90～95℃で均一に攪拌させた後、35℃まで攪拌冷却し、白色でつやのある軟膏剤を得た。

## 実施例 22

スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体 (商品名 ソルブレン 428)	30.0部
流動パラフィン	44.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコン P-85)	20.0部
ダントロレンナトリウム	1.0部
臭化ドミフェン	5.0部

これらの全ての成分を熱溶融させ、剥離紙上に厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 23

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル	55.0部
アクリル酸 メトキシエチルエステル	30.0部
酢酸ビニル	10.7部
アゾビスイソブチロニトリル	0.3部
ダントロレンナトリウム	1.0部
n-ヘキサデシルピリジニウムクロリド	3.0部

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸 メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にダントロレンナトリウム及びn-ヘキサデシルピリジニウムクロリドを添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 24

スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックス TR-1117)	20.0部
---	-------

流動パラフィン	48.4部
脂環族飽和炭化水素樹脂	20.0部
(商品名 アルコンP-100)	
ポリイソブチレン	10.0部
(商品名 ビスタネックスLM-MH)	
ダントロレンナトリウム	1.0部
塩化ベンザルコニウム	0.6部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 25

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	20.0部
(商品名 カリフレックスTR-1117)	
流動パラフィン	47.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂	20.0部
(商品名 アルコンP-100)	
ポリイソブチレン	10.0部
(商品名 ビスタネックスLM-MH)	
ダントロレンナトリウム	1.0部
塩化ベンザルコニウム	2.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 26

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	20.0部
(商品名 カリフレックスTR-1117)	
流動パラフィン	44.0部

脂環族飽和炭化水素樹脂 20.0部

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン 10.0部

(商品名 ビスタネックスLM-MH)

ダントロレンナトリウム 1.0部

塩化ベンザルコニウム 5.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 27

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 20.0部

(商品名 カリフレックスTR-1117)

流動パラフィン 39.0部

脂環族飽和炭化水素樹脂 20.0部

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン 10.0部

(商品名 ビスタネックスLM-MH)

ダントロレンナトリウム 1.0部

塩化ベンザルコニウム 10.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 比較例 1

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例1と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 2



塩基性物質の付加塩化合物であるジメチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 2 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3

塩基性物質の付加塩化合物であるノニルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 3 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 4

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 4 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 5

塩基性物質の付加塩化合物であるノニルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 5 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 6

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 6 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 7

塩基性物質の付加塩化合物である  $n$  - ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 7 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 8

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 8 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 9

塩基性物質の付加塩化合物である塩化ベンザルコニウムを配合しない以外は、実施例 9 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 0

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 1 0 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 1

塩基性物質の付加塩化合物である *n*-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 1 1 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 2

塩基性物質の付加塩化合物である 2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 1 2 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 3

塩基性物質の付加塩化合物である *n*-ヘキサデシルピリジニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 1 3 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 4

塩基性物質の付加塩化合物である 2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 1 4 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 5

塩基性物質の付加塩化合物であるテトラメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 1 5 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 1 6

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 16 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 17

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 17 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 18

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 18 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 19

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 19 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作した。

#### 比較例 20

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 20 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作した。

#### 比較例 21

塩基性物質の付加塩化合物である n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 21 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作した。

#### 比較例 22

塩基性物質の付加塩化合物である臭化ドミフェンを配合しない以外は、実施例 22 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 23

塩基性物質の付加塩化合物である *n*-ヘキサデシルピリジニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 2 3 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 2 4

塩基性物質の付加塩化合物である塩化ベンザルコニウムを配合しない以外は、実施例 2 4 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 2 5

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックス TR-1117)	20.0 部
流動パラフィン	48.8 部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコン P-100)	20.0 部
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックス LM-MH)	10.0 部
ダントロレンナトリウム	1.0 部
塩化ベンザルコニウム	0.2 部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが 100  $\mu$ m になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 比較例 2 6

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックス TR-1117)	20.0 部
流動パラフィン	36.0 部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコン P-100)	20.0 部
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックス LM-MH)	10.0 部

ダントロレンナトリウム 1. 0 部

塩化ベンザルコニウム 13. 0 部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu\text{m}$ になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

#### 試験例1 (in vitro 皮膚透過試験)

ヘアレスマウス(8週令、雌)の背部皮膚を摘出した後、真皮側の脂肪を注意深く取り除き、真皮側がレセプター層となるように、37℃の水をレセプター層の外周部循環させたフロースルーセルに装着した。この角質層側に実施例及び比較例の経皮吸収製剤を貼付又は塗布し、レセプター層にpH7.4のリン酸緩衝液を用い、1ml/時間の速さで1時間ごとに24時間までサンプリングを行った。各時間ごとに得られた溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1時間あたりの透過速度を算出し、下記式に従って定常状態での皮膚透過速度を決定した。

$$\text{皮膚透過速度} (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}) = \left[ \text{サンプル濃度} (\mu\text{g}/\text{ml}) \times \text{流量} (\text{ml}) \right] / \text{製剤の適用面積} (\text{cm}^2)$$

結果を下記表1に示す。

(以下、余白)

表 1

	皮膚透過速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )
実施例 1	6.82
比較例 1	0.85
実施例 2	3.22
比較例 2	0.36
実施例 3	7.32
比較例 3	1.11
実施例 4	9.51
比較例 4	1.34
実施例 5	5.52
比較例 5	0.88
実施例 6	7.56
比較例 6	0.66
実施例 7	8.33
比較例 7	1.36
実施例 8	15.68
比較例 8	1.58
実施例 9	4.62
比較例 9	0.31
実施例 10	8.69
比較例 10	0.31
実施例 11	9.97
比較例 11	0.46
実施例 12	2.52
比較例 12	0.15
実施例 13	2.06
比較例 13	0.08
実施例 14	1.56
比較例 14	0.06
実施例 15	2.33
比較例 15	0.16
実施例 16	1.57
比較例 16	0.09
実施例 17	3.22
比較例 17	0.25
実施例 18	1.88
比較例 18	0.19
実施例 19	6.24
比較例 19	1.30
実施例 20	10.30
比較例 20	2.20
実施例 21	5.83
比較例 21	1.05
実施例 22	0.82
比較例 22	0.06
実施例 23	0.41
比較例 23	0.02
実施例 24	0.40
実施例 25	0.61
実施例 26	0.88
実施例 27	1.02
比較例 24	0.05
比較例 25	0.10
比較例 26	1.01

この試験結果から、本発明の塩基性物質の付加塩化合物を含有した経皮吸収製剤は、これを含有しないものに比べて経皮吸収が顕著に増大することがわかる。また、塩基性物質の付加塩化合物を配合することにより経皮吸収が改善されるのであるが、その配合量は極端に少なすぎても多すぎても好ましくないことがわかる（比較例 25 及び 26 参照）。

#### 実施例 28

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 （商品名 カリフレックス TR-1107）	30.0 部
流動パラフィン	42.0 部
脂環族飽和炭化水素樹脂 （商品名 アルコン P-85）	20.0 部
ジクロフェナクナトリウム	5.0 部
ジエチルアミン塩酸塩	3.0 部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが  $100\mu\text{m}$  になるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 29

アクリル系粘着剤 （商品名 DURO-TAK 87-2194）	76.0 部
ジクロフェナクナトリウム	20.0 部
ジエチルアミン塩酸塩	4.0 部

アクリル系粘着剤溶液にジクロフェナクナトリウム及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが  $50\mu\text{m}$  になるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 30

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体 25.0部  
(商品名 カリフレックスTR-1111)

流動パラフィン 32.0部

ロジン系樹脂 20.0部

(商品名 フォーラル85)

ポリイソブチレン 15.0部

(商品名 オパノールB-100)

ジクロフェナクナトリウム 5.0部

塩化アンモニウム 3.0部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例31

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体 30.0部

(商品名 JSR SIS-5000)

アクリル系粘着剤 57.0部

(商品名 DURO-TAK 87-2516)

ジクロフェナクナトリウム 10.0部

塩化アンモニウム 3.0部

アクリル系粘着剤溶液にスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、ジクロフェナクナトリウム及び塩化アンモニウムを溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが50 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例32

ポリイソブチレン 30.0部

(商品名 ビスタネックスLM-MS)

アクリル系粘着剤 56.0部



(商品名 DURO-TAK 87-2516)

ジクロフェナクナトリウム 10.0部

ジエチルアミン塩酸塩 4.0部

アクリル系粘着剤溶液にジクロフェナクナトリウム及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させた、ポリイソブチレンをトルエンに溶かした溶液を加え均一に攪拌した後、離型紙上に乾燥後の厚みが50 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例 3 3

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 35.0部

(商品名 カリフレックスTR-1107)

流動パラフィン 44.0部

ロジン系樹脂 15.0部

(商品名 KE-311)

ケトラクトロメタミン 2.0部

n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド 4.0部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例 3 4

アクリル系粘着剤 55.0部

(商品名 ニッセツKP-77)

ケトラクトロメタミン 25.0部

2-エチルヘキシルアミン塩酸塩 20.0部

アクリル系粘着剤溶液にケトラクトロメタミン及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが50 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 3 5

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1111)	10.0部
流動パラフィン	39.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-100)	20.0部
ポリイソブチレン (商品名 オパノールB-100)	20.0部
ケトラクトロメタミン	5.0部
塩化ベンザルコニウム	6.0部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 3 6

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体 (商品名 JSR SIS-5000)	35.0部
アクリル系粘着剤 (商品名 ニッセツAS-370)	47.0部
ケトラクトロメタミン	10.0部
塩化アンモニウム	8.0部

アクリル系粘着剤溶液にスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体、ケトラクトロメタミン及び塩化アンモニウムを溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが50 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

## 実施例 3 7

ポリイソブチレン (商品名 オパノールB-100)	20.0部
------------------------------	-------

アクリル系粘着剤	56.0部
(商品名 DURO-TAK 87-2196)	
ケトロラクトロメタミン	20.0部
ジエチルアミン塩酸塩	4.0部

アクリル系粘着剤溶液にケトロラクトロメタミン及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させた、ポリイソブチレンをトルエンに溶かした溶液を加え均一に攪拌した後、離型紙上に乾燥後の厚みが50  $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例 38

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	35.0部
(商品名 カリフレックスTR-1107)	
流動パラフィン	44.0部
ロジン系樹脂	15.0部
(商品名 KE-311)	

ロキソプロフェンナトリウム	2.0部
n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド	4.0部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが100  $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

### 実施例 39

アクリル系粘着剤	55.0部
(商品名 ニッセツKP-77)	
ロキソプロフェンナトリウム	25.0部
2-エチルヘキシルアミン塩酸塩	20.0部

アクリル系粘着剤溶液にロキソプロフェンナトリウム及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが50  $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得

た。

#### 実施例 4 0

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1111)	10.0部
流動パラフィン	10.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-100)	50.0部
ポリイソブチレン (商品名 オバノールB-100)	19.0部
ロキソプロフェンナトリウム	5.0部
塩化ベンザルコニウム	6.0部

これらすべての成分をトルエンに加え、粘着基剤成分を溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 4 1

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体 (商品名 JSR SIS-5000)	35.0部
アクリル系粘着剤 (商品名 ニッセツAS-370)	47.0部
ロキソプロフェンナトリウム	10.0部
塩化アンモニウム	8.0部

アクリル系粘着剤溶液にスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体、ロキソプロフェンナトリウム及び塩化アンモニウムを溶解させた後、離型紙上に乾燥後の厚みが50 $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 4 2

ポリイソブチレン	20.0部
(商品名 オパノールB-100)	
アクリル系粘着剤	56.0部
(商品名 DURO-TAK 87-2196)	
ロキソプロフェンナトリウム	20.0部
ジエチルアミン塩酸塩	4.0部

アクリル系粘着剤溶液にロキソプロフェンナトリウム及びジエチルアミン塩酸塩を溶解させた、ポリイソブチレンをトルエンに溶かした溶液を加え均一に攪拌した後、離型紙上に乾燥後の厚みが50  $\mu$ mになるよう塗膏した。乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型経皮吸収製剤を得た。

#### 比較例 27

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 28 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 28

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 29 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 29

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 30 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 30

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 31 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 31

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、

実施例 3 2 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 2

塩基性物質の付加塩化合物である n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 3 3 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 3

塩基性物質の付加塩化合物である 2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 3 4 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 4

塩基性物質の付加塩化合物である塩化ベンザルコニウムを配合しない以外は、実施例 3 5 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 5

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 3 6 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 6

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 3 7 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 7

塩基性物質の付加塩化合物である n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 3 8 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 3 8

塩基性物質の付加塩化合物である 2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 39 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 39

塩基性物質の付加塩化合物である塩化ベンザルコニウムを配合しない以外は、実施例 40 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 40

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 41 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 比較例 41

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 42 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

#### 試験例 2 (in vitro 皮膚透過試験)

ヘアレスマウス (8 週令、雌) の背部皮膚を摘出した後、真皮側の脂肪を注意深く取り除き、真皮側がレセプター層となるように、37℃の水をレセプター層の外周部循環させたフロースルーセルに装着した。この角質層側に実施例及び比較例の経皮吸収製剤を貼付又は塗布し、レセプター層に pH 7.4 のリン酸緩衝液を用い、1 ml / 時間の速さで 1 時間ごとに 24 時間までサンプリングを行った。各時間ごとに得られた溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1 時間あたりの透過速度を算出し、下記式に従って定常状態での皮膚透過速度を決定した。

$$\text{皮膚透過速度} (\mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{hr}) = \left[ \text{サンプル濃度} (\mu\text{g} / \text{ml}) \times \text{流量} (\text{ml}) \right] / \text{製剤の適用面積} (\text{cm}^2)$$

結果を下記表 2 に示す。

表 2

	皮膚透過速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )
実施例 28	8.56
比較例 27	0.85
実施例 29	9.12
比較例 28	0.36
実施例 30	11.08
比較例 29	1.11
実施例 31	9.51
比較例 30	1.34
実施例 32	5.52
比較例 31	0.88
実施例 33	7.56
比較例 32	0.66
実施例 34	8.33
比較例 33	1.36
実施例 35	15.68
比較例 34	1.58
実施例 36	4.62
比較例 35	0.31
実施例 37	8.69
比較例 36	0.31
実施例 38	8.25
比較例 37	1.02
実施例 39	6.93
比較例 38	0.58
実施例 40	12.52
比較例 39	2.01
実施例 41	3.32
比較例 40	0.05
実施例 42	9.12
比較例 41	0.55



この試験結果から、本発明の塩基性物質の付加塩化合物を含有した経皮吸収製剤は、これを含有しないものに比べて経皮吸収が顕著に増大することがわかる。また、酸性薬物、特に酸性薬物として抗炎症剤を使用した場合には25質量%という高含有量であっても優れた経皮吸収がみられることがわかる（実施例36及び39参照）。

#### 産業上の利用可能性

以上のように、本発明は特殊な経皮吸収促進剤等を配合することなく、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高めた経皮吸収製剤、特に塩形態を有する抗炎症剤の経皮吸収性を高めたマトリックス型経皮吸収製剤を提供するものである。また、本発明は複数の塩をバランスよく調整することにより塩形態を有する酸性薬物の皮膚浸透性、経皮吸収性を著しく改善することができるという新規な経皮吸収促進組成物を提供するものである。

従って、本発明の経皮吸収製剤は有用な医薬製剤を提供できるものである。

## 請 求 の 範 囲

1. 塩形態を有する酸性薬物、及び塩基性物質の付加塩化合物を含有することを特徴とする経皮吸収製剤。
2. 塩基性物質の付加塩化合物が、塩形態を有する酸性薬物に対して0.5倍モルないし10倍モルの範囲で配合されることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の経皮吸収製剤。
3. 塩基性物質の付加塩化合物が、アンモニウム化合物の塩類である請求の範囲第1項又は第2項に記載の経皮吸収製剤。
4. 経皮吸収製剤が、非水系製剤である請求の範囲第1項～第3項に記載の経皮吸収製剤。
5. 経皮吸収製剤が、マトリックス型貼付剤又は軟膏剤である請求の範囲第1項～第4項に記載の経皮吸収製剤。
6. 塩形態を有する酸性薬物が、抗炎症剤又は筋弛緩剤である請求の範囲第1項～第5項に記載の経皮吸収製剤。
7. 塩形態を有する酸性薬物が抗炎症剤で、かつ塩基性物質の付加塩化合物が、塩形態を有する抗炎症剤に対して0.5倍モルないし7倍モルの範囲で配合されることを特徴とする請求の範囲第6項に記載の経皮吸収製剤。
8. 粘着基剤層中に塩形態を有する抗炎症剤、及び塩基性物質の付加塩化合物を含有することを特徴とするマトリックス型経皮吸収製剤である請求の範囲第1項～第7項に記載の経皮吸収製剤。
9. 粘着基剤層がスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、アクリル系粘着剤の1種又は2種以上より構成される請求の範囲第8項に記載のマトリックス型の経皮吸収製剤。
10. 塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収促進用組成物。
11. 塩基性物質の付加塩化合物が、アンモニウム化合物の塩類である請求の範囲第10項に記載の経皮吸収促進用組成物。
12. 塩形態を有する酸性薬物が、抗炎症剤である請求の範囲第10項又は第1

1 項に記載の経皮吸収促進用組成物。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04609

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/70, 9/06, 47/32, 47/32, 47/18, 45/08,  
A61P29/00, 21/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/70, 9/06, 47/32, 47/32, 47/18, 45/08,  
A61P29/00, 21/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN) , BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 61-12621, A (Lion Corporation), 21 January, 1986 (21.01.86), Claims; page 4 , upper left column, line 20 to lower left column, line 2; lower right column, lines 2 to 7; page 6, upper left column, line 13 to lower right column line 8 (Family: none)	1-12
X	EP, 879597, A1 (TSUMURA & CO.), 25 November, 1998 (25.11.98), Abstract, page 5, lines 13-17; page 6, lines 11-12 & WO, 97/28794, A1 & JP, 9-208462, A & JP, 9-208463, A & JP, 9-208542, A & US, 6054484, A	1-12
X A	EP, 788794, A1 (TSUMURA & CO.), 13 August, 1997 (13.08.97), Abstract, page 4, lines 22-23 & WO, 96/04902, A1 & US, 5795916, A	1-8, 10-12 9
A	JP, 10-1433, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 06 January, 1998 (06.01.98), Claims; Par. Nos. [0021], [0026] (Family: none)	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
03 October, 2000 (03.10.00)

Date of mailing of the international search report  
10 October, 2000 (10.10.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04609

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-182450, A (SS Pharmaceut. Co., Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.98), Claims; Par. No. [0006] (Family: none)	1-12
A	JP, 10-316560, A (TOKO YAKUHHIN KOGYO K.K.), 02 December, 1998 (02.12.98), Claims; Par. Nos. [0007], [0015] (Family: none)	1-12
A	JP, 10-114646, A (TOKO YAKUHHIN KOGYO K.K.), 06 May, 1998 (06.05.98), Claims; Par. Nos. [0004], [0010] (Family: none)	1-12
A	JP, 9-316007, A (Advanced Sukin Research Kenkyusho K.K.), 09 December, 1997 (09.12.97), abstract; Claims; Par. Nos. [0015] to [0016] (Family: none)	1-12

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/70, 9/06, 47/32, 47/32, 47/18, 45/08,  
A61P29/00, 21/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/70, 9/06, 47/32, 47/32, 47/18, 45/08,  
A61P29/00, 21/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 61-12621, A (ライオン株式会社) 21. 1月. 1986 (21. 01. 86) 特許請求の範囲、第4ページ左上欄第 20行-左下欄第2行、右下欄第2-7行、第6ページ左上欄第13行-右下 欄第8行 ファミリーなし	1-12
X	EP, 879597, A1 (TSUMURA & CO.) 25. 11月. 1998 (25. 11. 98) Abstract, 第5ページ第13-17行、第6 ページ第11-12行 & WO, 97/28794, A1 & J P, 9-208462, A & J P, 9-208463, A & J P, 9-208542, A & US, 6054484, A	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 10. 00

国際調査報告の発送日

10.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

滝下 浩一

4 C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP, 788794, A1 (TSUMURA & CO.) 13. 8月. 1997 (13. 08. 97) Abstract, 第4ページ 第22-23行 &WO, 96/04902, A1&US, 5795916, A	1-8, 10-12 9
A	JP, 10-1433, A (積水化学工業株式会社) 06. 1月. 1998 (06. 01. 98) 【特許請求の範囲】、 【0021】、【0026】 ファミリーなし	1-12
A	JP, 10-182450, A (エスエス製薬株式会社) 07. 7月. 1998 (07. 07. 98) 【特許請求の範囲】、 【0006】 ファミリーなし	1-12
A	JP, 10-316560, A (東光薬品工業株式会社) 02. 12月. 1998 (02. 12. 98) 【特許請求の範囲】、 【0007】、【0015】 ファミリーなし	1-12
A	JP, 10-114646, A (東光薬品工業株式会社) 06. 5月. 1998 (06. 05. 98) 【特許請求の範囲】、 【0004】、【0010】 ファミリーなし	1-12
A	JP, 9-316007, A (株式会社アドバンストスキニリサ ーチ研究所) 09. 12月. 1997 (09. 12. 97) 【要約】、【特許請求の範囲】、【0015】 - 【0016】 ファミリーなし	1-12